

PCT
WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro
INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)



<p>(51) Internationale Patentklassifikation ⁵ : A61K 9/02</p>	A1	<p>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 91/01129</p> <p>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 7. Februar 1991 (07.02.91)</p>		
<table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%; vertical-align: top; padding: 5px;"> <p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP90/01204</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 20. Juli 1990 (20.07.90)</p> <p>(30) Prioritätsdaten: P 39 24 570.5 25. Juli 1989 (25.07.89) DE</p> <p>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): HENNING BERLIN GMBH CHEMIE- UND PHARMAWERK [DE/DE]; Komturstr. 58-62, D-1000 Berlin 42 (DE).</p> <p>(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US) : LAHR, Wolfgang [DE/DE]; Laubacher Str. 1b, D-1000 Berlin 33 (DE).</p> <p>(74) Anwälte: ANDRAE, Steffen usw. ; Andrae, Flach, Haug, Kneissl, Steinstr. 44, D-8000 München 80 (DE).</p> </td> <td style="width: 50%; vertical-align: top; padding: 5px;"> <p>(81) Bestimmungsstaaten: AT (europäisches Patent), BE (europäisches Patent), CH (europäisches Patent), DE (europäisches Patent)*, DK (europäisches Patent), ES (europäisches Patent), FR (europäisches Patent), GB (europäisches Patent), IT (europäisches Patent), JP, LU (europäisches Patent), NL (europäisches Patent), SE (europäisches Patent), US.</p> <p>Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i></p> </td> </tr> </table>			<p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP90/01204</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 20. Juli 1990 (20.07.90)</p> <p>(30) Prioritätsdaten: P 39 24 570.5 25. Juli 1989 (25.07.89) DE</p> <p>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): HENNING BERLIN GMBH CHEMIE- UND PHARMAWERK [DE/DE]; Komturstr. 58-62, D-1000 Berlin 42 (DE).</p> <p>(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US) : LAHR, Wolfgang [DE/DE]; Laubacher Str. 1b, D-1000 Berlin 33 (DE).</p> <p>(74) Anwälte: ANDRAE, Steffen usw. ; Andrae, Flach, Haug, Kneissl, Steinstr. 44, D-8000 München 80 (DE).</p>	<p>(81) Bestimmungsstaaten: AT (europäisches Patent), BE (europäisches Patent), CH (europäisches Patent), DE (europäisches Patent)*, DK (europäisches Patent), ES (europäisches Patent), FR (europäisches Patent), GB (europäisches Patent), IT (europäisches Patent), JP, LU (europäisches Patent), NL (europäisches Patent), SE (europäisches Patent), US.</p> <p>Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i></p>
<p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP90/01204</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 20. Juli 1990 (20.07.90)</p> <p>(30) Prioritätsdaten: P 39 24 570.5 25. Juli 1989 (25.07.89) DE</p> <p>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): HENNING BERLIN GMBH CHEMIE- UND PHARMAWERK [DE/DE]; Komturstr. 58-62, D-1000 Berlin 42 (DE).</p> <p>(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US) : LAHR, Wolfgang [DE/DE]; Laubacher Str. 1b, D-1000 Berlin 33 (DE).</p> <p>(74) Anwälte: ANDRAE, Steffen usw. ; Andrae, Flach, Haug, Kneissl, Steinstr. 44, D-8000 München 80 (DE).</p>	<p>(81) Bestimmungsstaaten: AT (europäisches Patent), BE (europäisches Patent), CH (europäisches Patent), DE (europäisches Patent)*, DK (europäisches Patent), ES (europäisches Patent), FR (europäisches Patent), GB (europäisches Patent), IT (europäisches Patent), JP, LU (europäisches Patent), NL (europäisches Patent), SE (europäisches Patent), US.</p> <p>Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i></p>			
<p>(54) Title: RECTALLY ADMINISTERED PHARMACEUTICAL PREPARATION</p> <p>(54) Bezeichnung: PHARMAZEUTISCHE ZUBEREITUNG ZUR REKTALEN VERABREICHUNG</p> <p>(57) Abstract</p> <p>Described are dry pharmaceutical preparations (dry clysters), designed for rectal administration, which contain an active ingredient or mixture of active ingredients plus additives and which are only reconstituted immediately before use by the addition of water, the volume of which can be selected to suit the particular patient. Such preparations are preferably marketed in graduated clyster flasks allowing the contents to be diluted with an amount of water appropriate to a particular patient.</p> <p>(57) Zusammenfassung</p> <p>Trockene pharmazeutische Zubereitungen zur rektalen Verabreichung (Trockenklysmen), die Wirkstoffe oder Wirkstoffgemische sowie Hilfsstoffe enthalten und erst unmittelbar vor ihrer Anwendung durch Zugabe von Wasser rekonstituiert werden und dabei auf ein patientenindividuelles Volumen eingestellt werden können. Vorzugsweise werden derartige Zubereitungen in skalierten Klysmenflaschen in den Handel gebracht, die eine Verdünnung mit einer auf den individuellen Patienten abgestimmten Wassermenge erlauben.</p>				

BENENNUNGEN VON "DE"

Bis auf weiteres hat jede Benennung von "DE" in einer internationalen Anmeldung, deren internationaler Anmeldetag vor dem 3. Oktober 1990 liegt, Wirkung im Gebiet der Bundesrepublik Deutschland mit Ausnahme des Gebietes der früheren DDR.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Code, die zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfsbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	ES	Spanien	MG	Madagaskar
AU	Australien	FI	Finnland	ML	Mali
BB	Barbados	FR	Frankreich	MR	Mauritanien
BE	Belgien	GA	Gabon	MW	Malawi
BF	Burkina Faso	GB	Vereinigtes Königreich	NL	Niederlande
BG	Bulgarien	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BJ	Benin	HU	Ungarn	PL	Polen
BR	Brasilien	IT	Italien	RO	Rumänien
CA	Kanada	JP	Japan	SD	Sudan
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CG	Kongo	KR	Republik Korea	SN	Senegal
CH	Schweiz	LI	Liechtenstein	SU	Sowjet Union
CM	Kamerun	LK	Sri Lanka	TD	Tschad
DE	Deutschland	LU	Luxemburg	TG	Togo
DK	Dänemark	MC	Monaco	US	Vereinigte Staaten von Amerika

1 Pharmazeutische Zubereitung zur rektalen Verabreichung

5 Die Erfindung betrifft pharmazeutische Zubereitungen zur
rektalen Verabreichung, die in Form einer wäßrigen Lösung,
Emulsion oder Suspension eines Wirkstoffs oder
Wirkstoffgemischs, daß heißt als Klistiere (Klysmen), verabreicht werden. Die vorliegende Erfindung betrifft somit eine neue Arzneiform, die zur Therapie sowohl im
10 Human- als auch Veterinärbereich anwendbar ist.

Der einschlägige Stand der Technik ist durch handelsübliche Klysmen gekennzeichnet, die als sogenannte Fertigglysmen bereitgestellt werden, also bereits die flüssige
15 Form darstellen.

Der markanteste Nachteil der Fertigglysmen ist, daß sie ein fixes Volumen darstellen. Dieses Volumen muß vollständig appliziert werden, um die gesamte Wirkstoffdosis
20 über möglichst lange Zeit zur Wirkung bringen zu können. Dies bereitet vielen Patienten aus anatomischen und/oder pathologischen Gründen Schwierigkeiten. Bei eingeschränkter Rückhaltefähigkeit des Patienten wird die Arzneiform rasch ganz oder teilweise wieder ausgeschieden.

25 Fertigglysmen enthalten als Flüssigkeitsphase aus pharmakologischen Gründen überwiegend Wasser. Wäßrige Systeme sind jedoch anfällig gegen mikrobiellen Befall bei Herstellung, Abfüllung und Lagerung. Entsprechend müssen
30 Konservierungsstoffe zugesetzt werden. Diese wiederum besitzen eine hohe allergene Potenz, sind selbst in wässrigen Lösungen instabil (z.B. sind die am häufigsten verwendeten Benzoessäureester hydrolyseempfindlich) und werden von Kunststoffen, aus denen Klysmenflaschen bestehen,
35 absorbiert (vergl. Wallhäußer, Praxis der Sterilisation, Thieme-Verlag, 1984, S. 333, 380).

1 Fertigglysmen enthalten weiterhin häufig Stabilisatoren
zur chemischen Stabilisierung der Wirkstoffe gegen Hydro-
lyse, Oxidation und/oder andere Umlagerungsreaktionen sowie
5 Anticakingzusätze, um bei Suspensionen eine Sedimentation
der Inhaltsstoffe zu vermeiden bzw. eine Resuspendierung
nach Sedimentation zu gewährleisten. Wird auf Stabilisa-
toren bzw. Konservantien verzichtet, so resultieren daraus
für derartige Arzneimittel besondere Lagerungshinweise
10 (z.B. "im Kühlschrank lagern") und eine beschränkte Ver-
kehrsfähigkeit (Verfalldatum).

Im kanadischen Patent 1 230 056 werden als repräsentativer
Stand der Technik 5-Aminosalicylsäure-Klysmen beschrieben,
die unter Verwendung von Komplexbildnern, Antioxidantien
15 und unter Inertbegasung als Lösung oder Suspension her-
gestellt werden.

Mulder et al, Scand. J. of Gastroentero., 1988, 23,
S. 1006 beschreibt Klysmen, bestehend aus 5-Aminosalicyl-
20 säure und Prednisolonphosphat-Natriumsalz sowie der
doppelten Menge Methylhydroxybenzoat als Konservierungs-
mittel, bezogen auf den Wirkstoff Prednisolonphosphat,
wobei die Stabilität derartiger Klysmen selbst bei 4°C
nur über 4 Wochen gewährleistet war. Bondesen et al.,
25 Scand. J. of Gastroentero., 1984, Vol. 19, Nr. 5, S. 197
beschreibt 5-Aminosalicylsäure enthaltende Klysmen in
denen Komplexbildner, Antioxidantien bzw. Konservantien
verwendet werden. In Lancet vom 13.3.1982, S. 579 wird
die technische Lehre vermittelt, Beclometasondipropionat-
30 Fertigglysmen unter Verwendung der Konservantien Propyl-
hydroxybenzoat und Ethylhydroxybenzoat herzustellen. Alle
diese aus dem Stand der Technik bekannten Klysmen weisen
die eingangs geschilderten Nachteile sowie den für Fertig-
glysmen charakteristischen ökonomischen Nachteil auf, daß
35 diese ein hohes Gewicht, bezogen auf den wirksamen Be-
standteil, aufweisen, was zu hohen Transportkosten führt.

- 1 Es ist Aufgabe der vorliegenden Erfindung, pharmazeutische
Zubereitungen zur rektalen Verabreichung in Form einer
wäßrigen Lösung, Emulsion oder Suspension eines Wirk-
stoffs oder Wirkstoffgemischs so auszugestalten, daß
5 eine patientenindividuelle Volumendosierung bei gleich-
zeitiger Verabreichung der vollständigen Wirkstoffdosis
ermöglicht wird und eine verbesserte Lagerstabilität er-
halten wird, ohne daß auf Konservantien und Stabilisierungs-
mittel zurückgegriffen werden muß.
- 10 Diese Aufgabe wird bei einer pharmazeutischen Zubereitung
gemäß Oberbegriff von Patentanspruch 1 dadurch gelöst,
daß sie die Merkmale gemäß Kennzeichen des Patentanspruchs
1 aufweist.
- 15 Vorteilhafte Ausgestaltungen einer solchen Zubereitung
sowie vorteilhafte Verwendungen sind den Unteransprüchen
zu entnehmen.
- 20 Die vorliegende Erfindung beruht auf der Feststellung, daß
es möglich ist, trockene, konservierungsmittelfreie
Klistierzubereitung zu formulieren, die "kaltwasserlös-
lich sind", was im Rahmen der vorliegenden Anmeldung be-
deuten soll, daß sie erst unmittelbar vor ihrer Anwendung
25 durch Zugabe von Wasser von Raum- oder Körpertemperatur
rekonstituiert werden, d.h. in eine applizierbare Form
als Lösung, Emulsion oder Suspension überführt werden
können. Indem derartige feste ("trockene") Zubereitungen
in fester Form in Klysmenflaschen mit geeigneten Skalen
30 hergestellt und in den Handel gebracht werden, verbessert
sich die Lagerstabilität, vermindert sich das Transportge-
wicht und ist es insbesondere möglich, die Trockenzube-
ereitung in variablen, reproduzierbaren Volumina aufzulösen
oder zu dispergieren, die den Therapieerfordernissen indi-
35 viduell gerecht werden.

1 Die erfindungsgemäßen Zubereitungen enthalten nebeneinander
Wirkstoffe bzw. Wirkstoffgemische und Hilfsstoffe, die eine
Auflösung oder Dispergierung der Wirkstoffe in zugesetztem
5 Wasser ermöglichen. Aufgrund der unterschiedlichen Natur
verwendbarer Wirkstoffe können die Wirkstoffgehalte bei
den erfindungsgemäßen Zubereitungen in sehr weiten Grenzen
variieren, wobei ein Bereich von 0,01 bis 95 Gew.-% den
für die praktische Anwendung in der Regel möglichen Bereich
10 der Wirkstoffmengen erfassen sollte. Der Wirkstoffgehalt
einer spezifischen trockenen Klysmazubereitung hängt sehr
entscheidend von dem Typ und Charakter des verwendeten
Wirkstoffs und der für diesen Wirkstoff typischen therapeutisch erforderlichen Dosis ab. Die Hilfsstoffzusammen-
15 setzungen sind in der Regel in quantitativer und qualita-
tiver Hinsicht auf den spezifischen Wirkstoff abgestimmt
und bilden in der Regel von 99,99 bis 5 Gew.-% der Zu-
bereitung. Es ist aber darauf hinzuweisen, daß sich Wirk-
stoffmengen und Hilfsstoffmengen nicht auf 100 Gew.-%
20 ergänzen müssen, da die festen Zubereitungen beispiels-
weise auch noch gewisse Feuchtigkeitsmengen enthalten kön-
nen. Was den Einfluß der Art der Wirkstoffe angeht, so
werden Hormone beispielsweise im Mikrogramm-Bereich,
Corticoide im Milligramm-Bereich und Arzneimittel wie
Mesalazin in Mengen bis zu mehreren Gramm pro Einzel-
25 dosis verabreicht. Daraus ergeben sich die geschilderten
weiten Grenzen für den Wirkstoffgehalt und entsprechend
auch für den Wirkstoffanteil.

Die Rekonstitution der erfindungsgemäßen Trockenklysmen
30 erfolgt vorzugsweise nach Zugabe von mehr als 5 ml "kal-
tem" Wasser durch Schütteln. Dabei würde in der Regel
ein störender Schaum entstehen, dessen Bildung gemäß einer
bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung
jedoch dadurch verhindert wird, daß die Zubereitung als
35 einen Wirkstoff ein Antischaummittel, vorzugsweise in
einer Menge von 0,1 bis 10 Gew.%, enthält. Dabei werden

1 vorzugsweise wasserfreie Antischaummittel, besonders bevorzugt solche auf Siliconbasis, verwendet, die den Schaum zumraschen Zusammenbrechen bringen.

5 Vorzugsweise enthalten die erfindungsgemäßen Trockenklysmen-
zubereitungen ferner neben dem oder den Wirkstoffen Gel-
bildner (Verdicker), die bei Raumtemperatur oder Körpertemperatur in Wasser eine Gelstruktur ausbilden, beispielsweise Gelbildner in Form von Cellulosederivaten,
10 und zwar unabhängig davon, ob es sich bei dem rekonstituierten Klysmen um eine Lösung oder eine Suspension handelt. Die erfindungsgemäßen Zubereitungen können derartige Gelbildner, insbesondere, wenn sie die Gelstruktur bevorzugen bei Körpertemperatur ausbilden, in deutlich höheren Mengen enthalten als die bisher üblichen Flüssigzubereitungen.

20 Weiterhin enthalten bevorzugte Ausführungsformen der erfindungsgemäßen Zubereitungen noch Netzmittel, um zum einen nach Zugabe von Wasser zu den trockenen Zubereitungen eine rasche Benetzbarkeit der Bestandteile zu gewährleisten, zum anderen, um eine gute Spreitfähigkeit im Darm zu erreichen.

25 Den jeweiligen Gegebenheiten angepaßt, können die trockenen Zubereitungen weitere Hilfsstoffe zur Herstellung fester Lösungen oder als Granulierhilfsmittel oder aus anderen Gründen enthalten. Derartige Hilfsstoffe sind
30 vorzugsweise Homo- oder Copolymere von Vinylpyrrolidon, Vinylacetat oder Vinylalkohol, Polyethylenglycole, insbesondere feste Polyethylenglycole mit mittleren Molekulargewichten bis zu 35 000 oder Mischungen davon, sowie andere oder weitere Hydrokolloide und Netzmittel, Fließverbesserer wie hochdisperses Siliciumdioxid, feste wasserlösliche Säuren, Puffersubstanzen und Zusätze zur Ein-

35

- 6 -

1 stellung auf isotonische und physiologisch osmotische
Verhältnisse wie Kochsalz, trockene Verdünnungsmittel
wie Stärke, modifizierte Stärken, mikrokristalline Cellu-
lose, Dextrine, Lactose, Zucker und auch Emulgatoren. Die
5 Zubereitungen können als Bestandteile der festen Zube-
reitungen auch gewisse Anteile schwerflüchtiger flüssiger
Bestandteile wie Glycerin, Propylenglykol, Polyethylengly-
cole mit mittleren Molekulargewichten bis zu 600 und
Mischungen aus derartigen Hilfsstoffen enthalten.

10 Die Herstellung der erfindungsgemäßen trockenen Klysmen-
zubereitungen kann nach verschiedenen Verfahren erfolgen.
Diese Verfahren sollen dabei Produkte liefern, die vor-
zugsweise praktisch wasserfrei sind, jedoch auf jeden
15 Fall weniger als 15 Gew.-% Restfeuchte, vorzugsweise
weniger als 10 Gew.-%, besonders bevorzugt weniger als
2 Gew.-% Restfeuchte, jeweils bezogen auf das Gesamtge-
wicht der trockenen Zubereitungen, enthalten. Chemisch
gebundenes Wasser (Kristallwasser) ist dabei nicht berück-
20 sichtigt.

Die trockenen Klysmenzubereitungen können dabei nach an-
sich bekannten Methoden durch Mischen, Granulieren, Ver-
mahlen, Instantisieren, Lyophilisieren, Kompaktieren,
25 Verpressen, Sprühtrocknung, Sprüherstarrung oder kombi-
nierten Verfahren hergestellt werden, wobei die Struktur
der trockenen Zubereitung und ihre Zusammensetzung so aus-
gebildet sein muß, daß die Rekonstitution unter Zugabe von
Wasser in möglichst kurzer Zeit, vorzugsweise in weniger
30 als 10 min abgeschlossen ist. Zur Rekonstitution der
anwendungsfertigen Zubereitung wird zu der Trockenzube-
reitung das gewünschte Volumen Wasser zugegeben und mehr-
mals umgeschüttelt. Beschleunigt wird die Rekonstitution,
wenn die Partikel der erfindungsgemäßen Zubereitungen
35 möglichst feinteilig sind, wobei eine Größe von ≤ 1 mm,
vorzugsweise von weniger als 500 μ m bevorzugt ist.

1 Die erfindungsgemäßen Klysmenzubereitungen lassen sich
prinzipiell mit allen Wirkstoffen herstellen, für die
eine rektale Anwendung zur lokalen oder auch systemischen
Wirkung angezeigt ist. Insbesondere bei Erkrankungen der
5 unteren Darmabschnitte (Rectum und Colon), beispielsweise
um Colitis Ulcerosa, Morbus Crohn, Proctitiden, Hämorrhoi-
dalerkrankungen zu behandeln, aber auch zur Darmsterilisa-
tion lassen sie sich mit Erfolg verwenden. Als Wirkstoffe
eignen sich Glucocorticoide, z.B. Betamethason, Beclometa-
10 son, Hydrocortison, Prednisolon, Oxipurinol, daneben aber
auch Aminosalicylsäurederivate wie beispielsweise 5-Amino-
salicylsäure, Sulfasalazin. Antirheumatika, Analgetika,
Sulfonamide, Antibiotika, Calciumantagonisten, Corticoide,
Sedativa, Muskelrelaxantien, Migränemittel, Spasmolytika
15 oder Lokalanästhetika stellen weitere Wirkstoffgruppen
dar, die in die erfindungsgemäßen Zubereitungen einge-
arbeitet werden können, wobei die Wirkstoffe in Form ihrer
freien Säuren, Basen, Salze, Ester, Hydrate und als Deri-
vate davon vorliegen können. Sofern es therapeutisch er-
20 forderlich ist, können selbstverständlich auch Kombina-
tionen von Wirkstoffen, insbesondere der genannten Wirk-
stoffe, verwendet werden.

Es hat sich gezeigt, daß bei den erfindungsgemäßen Zube-
25 reitungen auf Konservierungsmittel verzichtet werden kann.
Auch sind Stabilisatoren sowie Anticaking-Zusätze ver-
zichtbar, da die Zubereitungen alsbald nach ihrer Re-
konstitution verbraucht werden. Besondere Lagerhinweise
entfallen, die Verkehrsfähigkeit der Arzneiformen ent-
30 spricht denen konventioneller fester Darreichungsformen
und wird im wesentlichen durch die Stabilität des Wirk-
stoffs an sich im trockenen Zustand beeinflußt. Die Zeit
zur Rekonstitution beträgt in der Regel weniger als 1 min
bis zu 10 min. Danach sind die erfindungsgemäßen Formen
35 fertig zur Anwendung.

- 8 -

1 Nachfolgend wird die Erfindung anhand vorteilhafter Ausführungsformen beispielhaft erläutert, ohne sie durch die Beispiele einzuschränken.

5 Beispiel 1

0,44 g Betamethason-21-phosphat-Natriumsalz werden bei 70° C in 65,56 g geschmolzenem Polyethylenglykol 6000 klar gelöst. Der Schmelze werden 33 g Hydroxypropylmethylcellulose (Methocel^(®)E5) sowie 1.0 g wasserfreies Silicon-Antischaummittel zugegeben. Die Schmelze wird entweder durch Ausgießen zu ca. 1 cm dicken Schichten oder Sprüherstarrung zum Erkalten gebracht.

Im ersteren Fall wird die erstarrte Schmelze durch Vermahlen auf eine Korngröße < 350 µ gebracht. Je 1,5 g der erstarrten Schmelze, entsprechend 6,6 mg Betamethason-21-phosphat-Natriumsalz, werden in Klysmenflaschen mit einer Graduierung von 10 bis 100 ml gegeben. In einer Versuchsreihe werden abgestuft 10 ml, 20 ml, 50 ml, 100 ml handwarmes Wasser eingefüllt. Nach mehrmaligem kräftigen Umschütteln entstand innerhalb von 30 - 60 Sekunden eine fast klare, schwach opalisierende Lösung. Der beim Schütteln entstandene Schaum brach sofort zusammen.

35

1 Beispiel 2

5 Analog Bsp. 1 wurde eine Trockenklysmazubereitung aus
6,0 g Beclometasondipropionat, 1988 g Polyethylenglykol
6000, 1000 g Hydroxypropylmethylcellulose und 6,0 g
wasserfreiem Silikon-Antischaummittel hergestellt. Dosen
10 von 1,5 g erstarrter Schmelze wurden mit 10, 20, 50,
100 ml Volumen handwarmen Wassers rekonstituiert. Nach 90
Sekunden waren die Klysmen applikationsfähig. Der pH-Wert
des rekonstituierten Trockenklysmas lag im physiologisch
15 akzeptablen Bereich von 5,5 - 6,5. Die Löslichkeit der
erstarrten Schmelze wurde mikroskopisch bei 400-facher
Vergrößerung auf Rekristallisation kontrolliert. Im Kon-
takt mit Wasser löste sich die erstarrte Schmelze sofort,
20 ohne daß im Beobachtungszeitraum Kristalle sichtbar wur-
den, ein Beweis dafür, daß sich der Wirkstoff im Zustand
einer Feststoffdispersion befand.

25

Beispiel 3

30 730 g 5-Aminosalicylsäure werden mit 10,0 g Natrium-
laurylsulfat (Texapon^(®) L 100) und 37,0 g wasserfreiem
Silikon-Antischaummittel verrieben. In einem Mischer
werden 183,0 g Hydroxypropylmethylcellulose (Methocel^(®)
35 K15M) und 40,0 g hochdisperse Kieselsäure homogen ver-
mischt. Die Mischung wird über eine Stiftmühle fein ver-

- 10 -

1 mahlen und auf eine Korngröße < 500 μ abgesiebt. 5,48 g
der Trockenklysmenzubereitung entsprechend 4,0 g 5-
Aminosalicylsäure, werden in eine graduierte Klysmen-
5 flasche gefüllt und mit 50 bzw. 100 ml handwarmen Wasser
versetzt. Durch Schütteln ist die Rekonstitution nach 2
Minuten abgeschlossen. Die hochviskose Suspension ist
weitgehend schaumfrei und erlaubt durch Nachquellung des
10 Gelbildners eine gute Haftfähigkeit an der Darmwand.

15 Beispiel 4

752 g 5-Aminosalicylsäure werden mit einer Lösung aus
48 g Mischpolymerisat aus Vinylpyrrolidon/Vinylacetat
20 (Kollidon^(®) VA64) und 200 g destilliertem Wasser granu-
liert. Das getrocknete und auf < 2000 μ zerkleinerte
Granulat wird anschließend im Wirbelbett mit einer Lösung
bzw. Emulsion aus 65 g Hydroxypropylmethylcellulose
25 (Emcocel K15M) 0,8 g Natriumlaurylsulfat und 10 g
Antischaummittel in 5 kg Wasser besprüht.

30 Das besprühte Granulat besitzt nach dem Trocknen eine
Feuchtigkeit von 0,5 % und wird auf eine Korngröße
< 500 μ vermahlen. Die Trockenklysmazubereitung wird in
graduierte Klysmenflaschen abgefüllt.

35

1 Beispiel 5

8,468 g Natriumoxipurinolmonohydrat werden mit 14,4 g Na-
5 triumdihydrogenphosphatmonohydrat, 7,0 g Hydroxypropyl-
methylcellulose, 1,1 g wasserfreiem Silicon-Antischaum-
mittel und 0,1 g Natriumlaurylsulfat homogen gemischt.
5,43 g der trockenen Zubereitung werden in eine Klysmen-
10 flasche dosiert und auf 100 ml Volumen mit handwarmem
Wasser versetzt. Nach kurzem Umschütteln ist die ent-
standene Suspension nach 2 Minuten fertig rekonstituiert.
Der pH-Wert beträgt 6,5. Nach visueller Beobachtung
15 findet im Beobachtungszeitraum von 24 Stunden keine Sedi-
mentation statt.

20

Beispiel 6

25 Analog Bsp. 2 wird eine Trockenklysmazubereitung aus 20 g
Paracetamol, 170 g Polyethylenglycol 10.000, 9,5 g Hy-
droxypropylmethylcellulose und 0,5 g wasserfreiem Sili-
con-Antischaummittel hergestellt.

30

3 g der Klysmenzubereitung (entsprechend 0,3 g Paraceta-
mol) werden in eine graduierte Klysmenflasche gegeben und
mit 5 ml handwarmen Wasser versetzt. Die Rekonstitution
35 ist nach 3 Minuten abgeschlossen. Der gelöste Wirkstoff
steht zur raschen Resorption zur Verfügung.

1 Beispiel 7

5 Trockenklysmazubereitungen gemäß Bsp. 2 werden in Klysmenflaschen abgefüllt und auf ihre Langzeitstabilität geprüft. Nach 10-monatiger Lagerung bei Raumtemperatur war keine signifikante Änderung des Wirkstoffgehaltes gegenüber dem Ausgangswert hinsichtlich Gehalt und Zersetzung feststellbar.

10

Beispiel 8 (Vergleich)

15 Eine Suspension bestehend aus:

0,006 g Beclometasondipropionat
24,000 g Propylenglykol
2,160 g p-Hydroxybenzoesäuremethylester
20 0,240 g p-Hydroxybenzoesäurepropylester
12,000 g Hydroxypropylmethylcellulose
2,55 g Kaliumhydrogenphosphat
ad. 1,20 kg steriles Wasser

25 wurde mit 2 M Natriumhydroxidlösung auf pH = 5,5 eingestellt.

Es entstand eine fast klare Lösung, die in PE-Klysmenflaschen mit Schraubverschluß zu 100 g abgefüllt wurde. Eine Nachuntersuchung nach 24 Monaten ergab, daß der ursprüngliche Wirkstoffgehalt pro Flasche von 0,5 mg auf 0,28 mg abgesunken war.

30

Demgegenüber war die erfindungsgemäße Zubereitung gemäß Bsp. 7 nach 20 Monaten unter gleichen Lagerbedingungen stabil.

35

1 Beispiel 9

Ein 59jähriger Mann, mit Morbus Crohn des Colon ascendens
und descendens und starken Begleiterkrankungen, wurde mit
5 Mesalazin-Fertigklysmen bzw. Hydrocortisonacetatschaum
ohne Erfolg behandelt. Die Behandlung wurde mit
Beclometasonklysmen gemäß Beispiel 2 fortgesetzt. Nach
wenigen Wochen war die Stuhlfrequenz pro Tag um mehr als
die Hälfte reduziert, die Remission hielt bis zum Be-
10 richtszeitpunkt bereits 22 Wochen an.

Die Beispiele 8 und 9 zeigen, daß Klysmen der erfindungs-
gemäßen Art nicht nur gegenüber konventionellen Fertig-
klysmen außerordentlich stabil sind, sondern auch über-
15 raschend wirksam.

20

25

30

35

Patentansprüche

- 1 1. Pharmazeutische Zubereitung zur rektalen Verab-
reichung, die in Form einer wäßrigen Lösung, Emulsion
oder Suspension eines Wirkstoffs oder Wirkstoffgemischs
verabreicht wird, dadurch g e k e n n z e i c h n e t ,
5 daß sie eine feste Zubereitung darstellt, die 0,01 bis 95
Gew.-% des Wirkstoffs oder Wirkstoffgemischs sowie 99,99
bis 5 Gew.-% Hilfsstoffe, jeweils bezogen auf das Gesamt-

- 1 gewicht der festen Zubereitung, enthält und vor der Anwendung durch Zugabe von Wasser in die wäßrige Lösung, Emulsion oder Suspension überführbar ist.
- 5 2. Zubereitung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sie in Form einer erstarrten Schmelze, eines Granulats oder eines Pulvers vorliegt.
- 10 3. Zubereitung nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß sie in Form eines Pulvers mit einer Teilchengröße von weniger als 1 mm vorliegt.
- 15 4. Zubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß sie als Hilfsstoffe 2,5 bis 50 Gew.-% eines hydrophilen Gelbildners und/oder 0,1 bis 10 Gew.-% eines wasserfreien Antischaummittels, jeweils bezogen auf das Gesamtgewicht der festen Zubereitung, sowie gegebenenfalls weitere Hilfsstoffe enthält.
- 20 5. Zubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß sie als weitere Hilfsstoffe in Mengen von 0 bis 30 Gew.-% Netzmittel, Fließverbesserer oder Puffersubstanzen zur Einstellung auf isotonische oder physiologische osmotische Verhältnisse sowie in Mengen
- 25 von 0 bis 90 Gew.-% wasserlösliche Polymere oder Copolymere, insbesondere solche von Vinylpyrrolidon, Vinylacetat oder Vinylalkohol, oder feste Polyethylenglykole mit einem Molekulargewicht bis zu 35 000 enthält.
- 30 6. Zubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß sie als Hilfsstoffe zusätzlich feste Verdünnungsmittel und/oder schwerflüchtige flüssige Bestandteile enthält.
- 35 7. Zubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß sie einen Feuchtigkeitsgehalt

- 16 -

- 1 von weniger als 15 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der festen Zubereitung, enthält.
- 5 8. Zubereitung nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß der Feuchtigkeitsgehalt weniger als 2 Gew.-% beträgt.
- 10 9. Zubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß sie frei von Konservantien und Stabilisatoren ist.
- 10 10. Zubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß sie sich in einer Klysmenflasche mit Graduierung befindet.
- 15 11. Zubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß sie durch Zugabe von 5 ml oder mehr Wasser von Raum- oder Körpertemperatur in die wäßrige Lösung, Emulsion oder Suspension überführbar ist.
- 20 12. Zubereitung nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, daß sie innerhalb von weniger als 10 min in die Lösung, Emulsion oder Suspension überführbar ist.
- 25 13. Zubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 12, dadurch gekennzeichnet, daß sie mindestens einen der Wirkstoffe Beclometason, Betamethason, 5-Aminosalicylsäure, Oxipurinol oder Sulfasalazin oder ein Salz, einen Ester oder Hydrat oder anderes Derivat davon enthält.
- 30 14. Verwendung einer Zubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 13 nach Rekonstituierung mit Wasser zur Behandlung chronisch entzündlicher Darmerkrankungen.
- 35 15. Verwendung nach Anspruch 14 einer Zubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 13 nach Rekonstituierung mit einer individuell auf den Patienten abgestimmten Wassermenge.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/EP 90/01204

I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (If several classification symbols apply, indicate all) * According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC <div style="display: flex; justify-content: space-between; width: 80%;"> Int.Cl.⁵ A 61 K 9/02 </div>																				
II. FIELDS SEARCHED <div style="text-align: right; font-size: small;">Minimum Documentation Searched ⁷</div> <div style="display: flex; justify-content: space-between; width: 80%;"> Classification System ¹ Classification Symbols </div> <div style="display: flex; justify-content: space-between; width: 80%; margin-top: 10px;"> Int.Cl.⁵ A 61 K </div> <div style="text-align: center; font-size: x-small; margin-top: 10px;"> Documentation Searched other than Minimum Documentation to the extent that such Documents are included in the Fields Searched ⁸ </div>																				
III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT⁹ <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; font-size: x-small;"> <thead> <tr> <th style="width: 10%;">Category ⁹</th> <th style="width: 70%;">Citation of Document, ¹¹ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹²</th> <th style="width: 20%;">Relevant to Claim No. ¹³</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center; vertical-align: top;">X</td> <td>EP, A, 0062000 (STAFFORD-MILLER) 6 October 1982, see page 3, lines 25-30; page 6, lines 27-32; claims ---</td> <td style="vertical-align: top;">1,2,4,5,6, 9,10,11,13, 14,15</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; vertical-align: top;">X</td> <td>FR, A, 2381520 (YAMANOUCI PHARM.) 22 September 1978, see page 2, lines 3-12; page 2, line 38 - page 3, line 6; page 6, lines 28-38; examples 6,11,21; claims ---</td> <td style="vertical-align: top;">1,2,4,5,6, 11</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; vertical-align: top;">A</td> <td>EP, A, 0050981 (KUMANA) 5 May 1982, see abstract; page 3, lines 13-23; page 5, line 16 - page 6, line 19; claims ---</td> <td style="vertical-align: top;">1-15</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; vertical-align: top;">A</td> <td>DE, A, 3106619 (BREMECKER) 9 September 1982, see abstract; examples; claims ---</td> <td style="vertical-align: top;">1-15</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; vertical-align: top;">A</td> <td>US, A, 4664256 (HALSKOV) 12 May 1987, see abstract; claims (cited in the application) -----</td> <td style="vertical-align: top;">1-15</td> </tr> </tbody> </table>			Category ⁹	Citation of Document, ¹¹ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹²	Relevant to Claim No. ¹³	X	EP, A, 0062000 (STAFFORD-MILLER) 6 October 1982, see page 3, lines 25-30; page 6, lines 27-32; claims ---	1,2,4,5,6, 9,10,11,13, 14,15	X	FR, A, 2381520 (YAMANOUCI PHARM.) 22 September 1978, see page 2, lines 3-12; page 2, line 38 - page 3, line 6; page 6, lines 28-38; examples 6,11,21; claims ---	1,2,4,5,6, 11	A	EP, A, 0050981 (KUMANA) 5 May 1982, see abstract; page 3, lines 13-23; page 5, line 16 - page 6, line 19; claims ---	1-15	A	DE, A, 3106619 (BREMECKER) 9 September 1982, see abstract; examples; claims ---	1-15	A	US, A, 4664256 (HALSKOV) 12 May 1987, see abstract; claims (cited in the application) -----	1-15
Category ⁹	Citation of Document, ¹¹ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹²	Relevant to Claim No. ¹³																		
X	EP, A, 0062000 (STAFFORD-MILLER) 6 October 1982, see page 3, lines 25-30; page 6, lines 27-32; claims ---	1,2,4,5,6, 9,10,11,13, 14,15																		
X	FR, A, 2381520 (YAMANOUCI PHARM.) 22 September 1978, see page 2, lines 3-12; page 2, line 38 - page 3, line 6; page 6, lines 28-38; examples 6,11,21; claims ---	1,2,4,5,6, 11																		
A	EP, A, 0050981 (KUMANA) 5 May 1982, see abstract; page 3, lines 13-23; page 5, line 16 - page 6, line 19; claims ---	1-15																		
A	DE, A, 3106619 (BREMECKER) 9 September 1982, see abstract; examples; claims ---	1-15																		
A	US, A, 4664256 (HALSKOV) 12 May 1987, see abstract; claims (cited in the application) -----	1-15																		
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> <p>⁹ Special categories of cited documents: ¹⁰</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> </div> <div style="width: 45%;"> <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step</p> <p>"Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.</p> <p>"&" document member of the same patent family</p> </div> </div>																				
IV. CERTIFICATION <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 50%; padding: 5px;"> Date of the Actual Completion of the International Search <div style="text-align: center;">7 November 1990 (07.11.90)</div> </td> <td style="width: 50%; padding: 5px;"> Date of Mailing of this International Search Report <div style="text-align: center;">4 December 1990 (04.12.90)</div> </td> </tr> <tr> <td style="width: 50%; padding: 5px;"> International Searching Authority <div style="text-align: center;">European Patent Office</div> </td> <td style="width: 50%; padding: 5px;"> Signature of Authorized Officer </td> </tr> </table>			Date of the Actual Completion of the International Search <div style="text-align: center;">7 November 1990 (07.11.90)</div>	Date of Mailing of this International Search Report <div style="text-align: center;">4 December 1990 (04.12.90)</div>	International Searching Authority <div style="text-align: center;">European Patent Office</div>	Signature of Authorized Officer														
Date of the Actual Completion of the International Search <div style="text-align: center;">7 November 1990 (07.11.90)</div>	Date of Mailing of this International Search Report <div style="text-align: center;">4 December 1990 (04.12.90)</div>																			
International Searching Authority <div style="text-align: center;">European Patent Office</div>	Signature of Authorized Officer																			

**ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT
ON INTERNATIONAL PATENT APPLICATION NO.**

EP 9001204
SA 39545

This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The members are as contained in the European Patent Office EDP file on 28/11/90. The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP-A- 0062000	06-10-82	US-A- 4440763	03-04-84
		AU-B- 554443	21-08-86
		AU-A- 8165982	23-09-82
		CA-A- 1194419	01-10-85
		DE-A- 3277801	21-01-88
FR-A- 2381520	22-09-78	JP-A, B, C 53107408	19-09-78
		DE-A, C 2807248	31-08-78
		GB-A- 1601613	04-11-81
		US-A- 4156719	29-05-79
EP-A- 0050981	05-05-82	US-A- 4350690	21-09-82
DE-A- 3106619	09-09-82	None	
US-A- 4664256	12-05-87	CA-A- 1230056	08-12-87
		US-E- RE33239	26-06-90

EPO FORM P0479

For more details about this annex : see Official Journal of the European Patent Office, No. 12/82

I. KLASSIFIKATION DES ANMELDUNGSGEGENSTANDS (bei mehreren Klassifikationssymbolen sind alle anzugeben) ⁶		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC		
Int.Cl. ⁵ A 61 K 9/02		
II. RECHERCHIERTE SACHGEBIETE		
Recherchierter Mindestprüfstoff ⁷		
Klassifikationssystem	Klassifikationssymbole	
Int.Cl. ⁵	A 61 K	
Recherchierte nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Sachgebiete fallen ⁸		
III. EINSCHLÄGIGE VERÖFFENTLICHUNGEN⁹		
Art*	Kennzeichnung der Veröffentlichung ¹¹ , soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile ¹²	Betr. Anspruch Nr. 13
X	EP, A, 0062000 (STAFFORD-MILLER) 6. Oktober 1982 siehe Seite 3, Zeilen 25-30; Seite 6, Zeilen 27-32; Ansprüche	1, 2, 4, 5, 6, 9, 10, 11, 13, 14, 15
X	FR, A, 2381520 (YAMANOUCI PHARM.) 22. September 1978 siehe Seite 2, Zeilen 3-12; Seite 2, Zeile 38 - Seite 3, Zeile 6; Seite 6, Zeilen 28-38; Beispiele 6, 11, 21; Ansprüche	1, 2, 4, 5, 6, 11
A	EP, A, 0050981 (KUMANA) 5. Mai 1982 siehe Zusammenfassung; Seite 3, Zeilen 13-23; Seite 5, Zeile 16 - Seite 6, Zeile 19; Ansprüche	1-15
A	DE, A, 3106619 (BREMECKER) 9. September 1982 siehe Zusammenfassung; Beispiele; Ansprüche	1-15
. / .		
<p>¹⁰ Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen:</p> <p>"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist</p> <p>"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist</p> <p>"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)</p> <p>"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht</p> <p>"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist</p> <p>"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist</p> <p>"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden</p> <p>"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist</p> <p>"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist</p>		
IV. BESCHEINIGUNG		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts	
7. November 1990	04. 12. 90	
Internationale Recherchenbehörde	Unterschrift des bevollmächtigten Bediensteten	
Europäisches Patentamt	R.J. Eernisse	

III. EINSCHLÄGIGE VERÖFFENTLICHUNGEN (Fortsetzung von Blatt 2)		
Art *	Kennzeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	<p>US, A, 4664256 (HALSKOV) 12. Mai 1987 siehe Zusammenfassung; Ansprüche (in der Anmeldung erwähnt)</p> <p>-----</p>	1-15

ANHANG ZUM INTERNATIONALEN RECHERCHENBERICHT ÜBER DIE INTERNATIONALE PATENTANMELDUNG NR.

EP 9001204
SA 39545

In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilien der im obengenannten internationalen Recherchenbericht angeführten Patentdokumente angegeben.
Die Angaben über die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Datei des Europäischen Patentamts am 28/11/90
Diese Angaben dienen nur zur Unterrichtung und erfolgen ohne Gewähr.

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP-A- 0062000	06-10-82	US-A- 4440763	03-04-84
		AU-B- 554443	21-08-86
		AU-A- 8165982	23-09-82
		CA-A- 1194419	01-10-85
		DE-A- 3277801	21-01-88
FR-A- 2381520	22-09-78	JP-A, B, C 53107408	19-09-78
		DE-A, C 2807248	31-08-78
		GB-A- 1601613	04-11-81
		US-A- 4156719	29-05-79
EP-A- 0050981	05-05-82	US-A- 4350690	21-09-82
DE-A- 3106619	09-09-82	Keine	
US-A- 4664256	12-05-87	CA-A- 1230056	08-12-87
		US-E- RE33239	26-06-90

EPO FORM P0073

Für nähere Einzelheiten zu diesem Anhang : siehe Amtsblatt des Europäischen Patentamts, Nr.12/82